

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/261173614>

REVISIÓN EN NEUROCIENCIA REV NEUROL 2008

Article in *Revista de neurologia* · January 2008

CITATIONS

0

READS

339

8 authors, including:



Maria Elena Hernandez
Universidad Veracruzana

69 PUBLICATIONS 360 CITATIONS

SEE PROFILE



Luis I Garcia
Universidad Veracruzana

45 PUBLICATIONS 254 CITATIONS

SEE PROFILE



Jorge Manzo
Universidad Veracruzana

106 PUBLICATIONS 778 CITATIONS

SEE PROFILE



Marta Miquel
Universitat Jaume I

94 PUBLICATIONS 1,038 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Activation of the cerebellum by olfactory stimulation in sexually male rats [View project](#)



Evaluation of MMPs (MT1-MMP, MMP-2 and MMP-9) levels in prostatic dysplasia in the rat. [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Marta Miquel](#) on 29 March 2014.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references [underlined in blue](#) are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

Bases biológicas y neurales de las preferencias de pareja en roedores: modelos para entender los vínculos afectivos en humanos

G.A. Coria-Ávila^a, M.E. Hernández-Aguilar^a, R. Toledo-Cárdenas^a,
L.I. García-Hernández^a, J. Manzo^a, P. Pacheco^b, M. Miquel^c, J.G. Pfaus^d

BASES BIOLÓGICAS Y NEURALES DE LAS PREFERENCIAS DE PAREJA EN ROEDORES:
MODELOS PARA ENTENDER LOS VÍNCULOS AFECTIVOS EN HUMANOS

Resumen. Objetivo. Analizar las bases biológicas y neurales de las preferencias de pareja en roedores como modelos para comprender la neurobiología de los vínculos afectivos de pareja en humanos. Desarrollo. Los roedores son especies sociales, capaces de expresar preferencias de pareja de corta duración poco selectivas o de larga duración y selectivas. Estas últimas pueden considerarse análogas a los vínculos afectivos en humanos. Las preferencias aparecen lentamente por cohabitación, pero estímulos como el estrés y el sexo pueden acelerar la formación. La dopamina, los corticosteroides, la oxitocina, la vasopresina y los opioides forman el sustrato neuroquímico principal en áreas neurales como el núcleo accumbens, la corteza prefrontal, la corteza piriforme, el área preóptica media, el área ventral tegmental, y la amígdala medial. También pueden participar otras áreas, dependiendo de la naturaleza de las señales utilizadas para reconocer a una pareja preferida. Conclusiones. Los modelos de estudio en animales ayudan a comprender que la capacidad de un individuo para mostrar preferencias selectivas y de larga duración depende de bases neurales seleccionadas en las especies a través de la evolución. El reto en las neurociencias es utilizar este conocimiento para crear nuevas maneras de abordar problemas mentales asociados con el proceso de formar un vínculo afectivo nuevo, mantenerlo o afrontar la ruptura de uno consolidado. [REV NEUROL 2008; 47: 209-14]
Palabras clave. Amor. Condicionamiento. Neurobiología. Recompensa. Sexo. Vínculo afectivo. Vínculo social.

INTRODUCCIÓN

Entender las bases neurales de la preferencia de pareja observada en los animales puede ayudar a explicar la neurobiología de los vínculos afectivos de pareja en los humanos [1-3]. La importancia de ampliar nuestros conocimientos al respecto es obvia, pues se sabe que la formación de nuevos vínculos afectivos puede ir acompañada de estados de euforia que producen una sensación de bienestar en general, además de reducir el estrés y la ansiedad [4]. Por el contrario, la ruptura de vínculos afectivos consolidados o la incapacidad para formarlos pueden causar alteraciones en la salud mental, producir ansiedad o depresión y afectar fuertemente la capacidad de los individuos para adaptarse a la sociedad y ser productivos [5,6].

Las preferencias y vínculos de pareja también pueden darse entre individuos del mismo sexo, lo cual indica que el sustrato neural que modula las preferencias de pareja pudiera no estar limitado a aquellos congéneres con los que puede tener lugar la reproducción. De hecho, se sabe que las preferencias tienen bases neurales tanto innatas como aprendidas [7-9], lo cual significa que las preferencias de un individuo pueden deberse a una combinación de naturaleza y experiencia.

Aceptado tras revisión externa: 09.06.08.

^a Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana. ^b Instituto de Investigaciones Biomédicas. Unidad Periférica Xalapa. Universidad Nacional Autónoma de México. Xalapa, Veracruz, México. ^c Universitat Jaume I. Castellón, España. ^d Center for Studies in Behavioral Neurobiology. Montreal, Québec, Canadá.

Correspondencia: Dr. Genaro A. Coria-Ávila. Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana. Avda. Luis Castelazo, s/n. Col. Industrial Las Ánimas. CP 91190. Xalapa, Veracruz, México. Fax: +52-228-8418900, ext. 13611. E-mail: gcoria@uv.mx

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México, como beca de doctorado (128099) y repatriación (51177) de GC.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

OBJETIVO

Este artículo aporta información sobre las bases biológicas y neurales que modulan las preferencias de pareja en animales. Describiremos las medidas objetivas de conducta que indican la preferencia por un individuo, mencionaremos después los estímulos naturales que facilitan la formación de preferencias y, finalmente, las áreas neurales asociadas. A lo largo del artículo discutiremos la importancia de los estudios en animales para la comprensión de los vínculos afectivos de pareja en los humanos.

¿CÓMO SE ESTUDIA UNA PREFERENCIA DE PAREJA?

Las medidas objetivas son exclusivamente de comportamiento y, por consiguiente, pueden variar de una especie a otra. En general, una preferencia de pareja tiene lugar cuando un individuo puede elegir entre varias parejas posibles y muestra selectividad por una de ellas para pasar más tiempo juntos, copular y/o cuidar de las crías. Estos mismos puntos se han utilizado en modelos animales para el estudio de los vínculos afectivos de pareja y no necesariamente tienen que estar presentes al mismo tiempo para inferir la existencia de una preferencia de pareja [3,10,11].

Lo importante es la selectividad, que no debe confundirse con la exclusividad. Por ejemplo, en una especie de ratones de pradera (*Microtus ochrogaster*), la selectividad por una sola pareja para pasar más tiempo juntos, copular y cuidar de las crías es de larga duración (a veces para toda la vida), lo cual les ha valido el calificativo de monógamos. De hecho, se ha descrito que los animales que han formado un vínculo con un individuo 'raramente' copulan con otras parejas, incluso después de haber sufrido una separación permanente de la pareja original [12]. Hay que entender que el término 'raramente' implica que, bajo ciertas condiciones, como la ausencia de la pareja, pueden copular con otros individuos, lo cual demuestra que en esos casos no hay exclusividad sexual. En otras especies consideradas

polígamas, como las ratas, las preferencias de pareja también se observan, aunque los machos copulen con varias hembras en un breve período, ya que pueden mostrar selectividad eyaculatoria por una de ellas en particular [13,14]. En el caso de las hembras, la selectividad se observa cuando, a pesar de interactuar sexualmente con varios machos, eligen a uno para ser más proceptivas y recibir su eyaculación antes que la de cualquier otro [15,16].

En resumen, tener una preferencia de pareja significa ser selectivo por un individuo cuando hay otras opciones disponibles en el mismo tiempo y espacio. El grado de selectividad depende de la naturaleza monógama o polígama de cada especie.

ESTÍMULOS NATURALES QUE INDUCEN LA FORMACIÓN DE PREFERENCIA DE PAREJA

Cohabitación

La cohabitación facilita la formación de preferencias de pareja. Se ha demostrado que los ratones monógamos desarrollan una preferencia de pareja por un sujeto con el que han cohabitado durante al menos 24 horas, preferencia que no se desarrolla si la cohabitación dura menos tiempo [2]. En humanos, la convivencia prolongada facilita la formación de vínculos afectivos, como se observa en relaciones de pareja que comienzan en el trabajo, la escuela o el lugar de convivencia. El tiempo de cohabitación necesario depende de la naturaleza de cada especie. Es probable que las preferencias que se forman por cohabitación requieran un tiempo y una exposición suficientes para consolidar una memoria emocional basada en las ventajas que producen los vínculos afectivos de pareja en la adecuación reproductiva y la supervivencia de un individuo [2,11,15,16].

Sexo

Seis horas de cohabitación no producen formación de preferencias de pareja. Sin embargo, los individuos que cohabitan durante seis horas y además copulan en ese período, desarrollan una preferencia de pareja por el individuo con el que copulan [2]. Se cree que el factor acelerador de la formación de preferencias de pareja durante la cópula es la recompensa sexual y los cambios neurofisiológicos que la acompañan. Por ejemplo, experimentos con ratas indican que las propiedades de recompensa de la eyaculación en los machos pueden inducir una preferencia de pareja condicionada hacia las hembras que presentan señales recordatorias de la eyaculación [13,14] y que la preferencia no se desarrolla cuando las cópulas no culminan en eyaculación. Asimismo, Kippin et al [13,14] demostraron que si un macho eyacula con una hembra y es expuesto a otra hembra durante el período posterior a la eyaculación, la preferencia se forma hacia la segunda hembra, lo cual indica que hay un 'período crítico' posteyaculatorio en la formación de preferencias. Con respecto a las hembras, la recompensa sexual por la cópula controlada también puede facilitar una preferencia de pareja condicionada hacia individuos que tienen señales recordatorias de estas cópulas controladas [15,16]. Se ha argumentado que el sexo también acelera la formación de vínculos afectivos en los humanos [17]. De manera general, se ha sugerido una asociación entre la experiencia del orgasmo y los mecanismos neuroquímicos que producen la formación de un vínculo afectivo de pareja [18]. Por ejemplo, durante el orgasmo, hay un incremento de las concentraciones en la sangre y el líquido cefalorraquídeo de algunos neurotransmisores, como la noradrenalina, la pro-

lactina y la oxitocina [19-21]. Esta última se ha asociado con la formación de preferencias de pareja en roedores [22-24]. Además, estudios de resonancia magnética funcional [25] y tomografía por emisión de positrones en humanos [26] han mostrado que, inmediatamente después del orgasmo, se produce una inhibición activa de áreas cerebrales como la amígdala, el septo y la corteza temporal, así como una activación de áreas dopaminérgicas, como el área ventral tegmental, el área central tegmental, la zona incerta, otras áreas como el putamen lateral, algunos núcleos talámicos y el cerebelo. El proceso de formación de un vínculo de pareja pudiera comenzar con la inhibición de áreas como la amígdala y la corteza, para inhibir las emociones aversivas, y la activación de áreas que intervienen en el procesamiento del valor incentivo de una pareja, como los sistemas mesolímbicos dopaminérgicos y el cerebelo. Este último se activa fuertemente con los estímulos gratificantes de la cópula [27], pero se desconoce hasta ahora su papel en la formación de preferencias condicionadas.

Estrés

Cuando se someten ratones machos monógamos al estrés, forzándolos a nadar durante un largo período de tiempo, y después se les pone a cohabitar durante seis horas con una hembra, desarrollan una preferencia por el individuo con quien cohabitaron bajo los efectos del estrés [4,28]. Se cree que esto es consecuencia de las hormonas liberadas durante los períodos de estrés (corticosteroides) y su efecto sobre los circuitos nerviosos que participan en la formación de preferencias de pareja, ya que los machos a los que se inyecta corticosterona desarrollan preferencia por la hembra a la que son expuestos bajo la influencia de esta hormona [28]. El proceso nervioso exacto se desconoce, pero se sabe que los corticosteroides inducen un incremento en la liberación mesolímbica de dopamina [29-31], la cual parece ser un neurotransmisor clave en la formación y expresión de preferencias aprendidas [32,33].

Hay pruebas de que en los humanos el estrés puede facilitar la formación de vínculos afectivos. Se han documentado algunos casos del denominado 'síndrome de Estocolmo' [34,35], en el cual individuos que han sido víctimas de un secuestro o de algún tipo de abuso desarrollan vínculos afectivos hacia el maltratador. Cabe mencionar que, aunque el estrés facilite la formación de vínculos afectivos, una vez formados, éstos disminuyen el estrés. Por lo tanto, el estrés puede facilitar la formación de un vínculo nuevo, mientras que el mantenimiento puede facilitarse por la ausencia de estrés (Tabla y Figura).

NEUROANATOMÍA Y NEUROQUÍMICA DE LAS PREFERENCIAS DE PAREJA

Oxitocina y vasopresina

La oxitocina y la arginina vasopresina son neurotransmisores que modulan el reconocimiento social olfativo de los roedores [36]. En los ratones monógamos *M. ochrogaster*, las hembras expresan más receptores de oxitocina que las hembras polígamas de *Microtus montanus* en áreas relacionadas con el reconocimiento olfativo y la cópula, como en la corteza prefrontal, el núcleo base de la estría terminal, el tálamo dorsomedial, la amígdala lateral y el estriado ventral (núcleo *accumbens*) y dorsal (caudado) [37]. En las hembras polígamas, los receptores de oxitocina están principalmente localizados en el septo lateral, en el hipotálamo ventromedial y en la amígdala corticomedia-

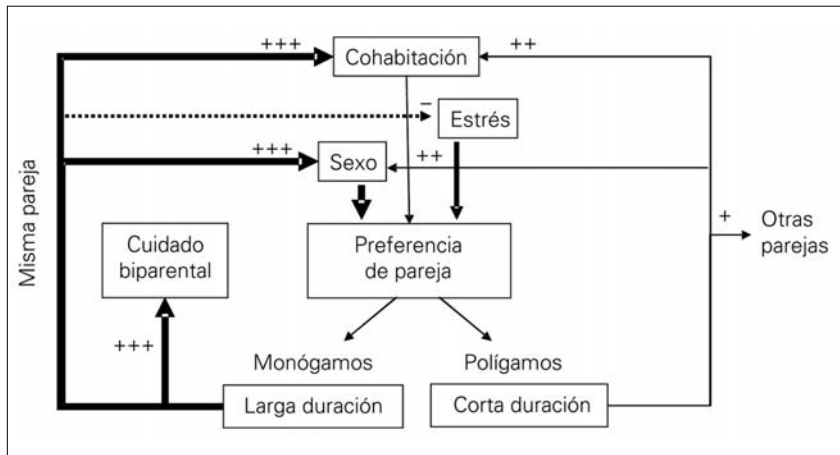


Figura. La cohabitación prolongada induce la formación de preferencias de pareja. El estrés y el sexo aceleran esta formación. En las especies monógamas, la preferencia por una misma pareja es de larga duración, lo cual se refleja en el cuidado de las crías por parte de ambos progenitores, en una mayor selectividad sexual, más cohabitación y menos estrés, lo cual refuerza la preferencia de pareja. En las especies polígamas, la preferencia es de corta duración, aunque también se traduce en una mayor probabilidad de elegir a la misma pareja para copular y pasar tiempo juntos. Sin embargo, la posibilidad de copular con otras parejas es mayor que en las especies monógamas. El grosor de las líneas representa rapidez en la formación y duración de preferencias. Los signos + y - representan incremento y decremento relativo, respectivamente.

Tabla. Estímulos naturales que facilitan la formación de preferencias de pareja. El número de asteriscos indica el poder relativo del estímulo para facilitar la formación. Por ejemplo, la cohabitación induce la formación de preferencias de pareja, pero éstas son menos selectivas que las inducidas por el estrés o el sexo.

Estímulo	Intensidad relativa del vínculo formado	Referencias
Cohabitación		
Con una pareja	*	[2]
Estrés		
Nado forzado	**	[4,28]
Inyecciones de corticosterona	**	[28]
Síndrome de Estocolmo	**	[34,35]
Sexo		
Ratas hembra (cópula controlada)	**	[15]
Ratas macho (eyaculación)	**	[73]
Ratones monógamos	****	[2]

[38]. A pesar de las diferencias observadas en la densidad de receptores, sólo algunas áreas parecen ser importantes en la formación de preferencias de pareja. Por ejemplo, la infusión de antagonistas de la oxitocina en la corteza prefrontal o en el núcleo *accumbens* bloquea la formación de preferencia de pareja inducida por el sexo en ratones monógamos, pero esto no ocurre cuando los antagonistas de la oxitocina se infunden en el estriado dorsal [39].

Con respecto a la arginina vasopresina, los ratones monógamos tienen más densidad de receptores en el pálido ventral que los polígamos [40,41]. La infusión de antagonistas de la arginina vasopresina en el pálido ventral también bloquea la formación de preferencias de pareja producidas por el sexo en ratones

monógamos; no así las infusiones de dicho antagonista en el tálamo dorsomedial o en la amígdala medial [10], donde también hay receptores. Se ha demostrado que la transferencia del gen de la arginina vasopresina tipo 1 de especies monógamas a individuos polígamos en áreas como el pálido ventral, facilita el incremento de los receptores de esta hormona en esa área y, con ello, aumenta la capacidad de mostrar preferencias de pareja más selectivas y prolongadas [42], además de producir una mejor discriminación social y facilitar los comportamientos sociales [43].

Los ratones domésticos mutantes con depleción de los genes de la oxitocina y la arginina vasopresina tienen alteraciones en el reconocimiento olfativo social, pero no en el reconocimiento olfativo de otro tipo [36]. Además, los ratones con depleción del gen de la oxitocina expuestos a un encuentro social expresan actividad del gen *c-Fos* (indicador de actividad neural) en las mismas áreas que los ratones normales, excepto en la

amígdala medial, el núcleo base de la estría terminal y el área preóptica media [36], lo cual sugiere que la oxitocina dentro de estas tres áreas es decisiva en los roedores para el reconocimiento de olores durante los encuentros sociales.

La oxitocina se libera durante la cópula [19], el parto y la lactancia [44], y en los humanos las concentraciones en sangre se incrementan durante 30 minutos después del orgasmo inducido por la masturbación [19]. Estos estímulos se asocian fuertemente con períodos en los que los humanos también desarrollan vínculos afectivos, tanto de pareja como maternos, lo cual sugiere que estímulos naturales como éstos pueden depender de péptidos como la oxitocina y la arginina vasopresina para mediar el reconocimiento social.

Las inyecciones de oxitocina intracerebrales inducen recompensa, según se ha observado con el paradigma de preferencia de lugar condicionado [45]. Es posible que la oxitocina (y quizá también la arginina vasopresina) faciliten la formación de preferencias de pareja como resultado de la asociación de la pareja con la recompensa inducida por la oxitocina liberada, aunque también puede ser, simplemente, que la oxitocina sea un péptido fundamental para la memoria condicionada.

Opioides

Durante la cópula, los opioides (principalmente a través de receptores μ) forman el sustrato neuroquímico principal de la recompensa sexual. En las ratas, la cópula da lugar a la formación de preferencias condicionadas de lugar [46,47] y de pareja [13-16], pero la administración de un antagonista de opioides como la naloxona inhibe dicha formación [48-50], lo cual indica que el bloqueo de la acción de los opioides anula la capacidad de la actividad sexual para producir recompensa e inducir preferencias condicionadas, como las de pareja.

Los opioides se liberan principalmente en áreas neurales como el área preóptica media [51] y el área ventral tegmental [52]. Sin embargo, el efecto de los opioides en estas áreas tiene consecuencias distintas. En el área preóptica media inhiben la motivación sexual, pero en el área ventral tegmental la incre-

mentan, por su efecto en la desinhibición de neuronas dopaminérgicas que proyectan hacia el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal [51,52], que intervienen en los procesos de aprendizaje y toma de decisiones [53]. Cabe mencionar que los roedores monógamos y polígamos no difieren en la densidad de receptores de opioides del tipo μ [54], lo cual sugiere que ambos pueden experimentar la recompensa sexual de manera similar y que la integración de una preferencia de pareja debe ocurrir en otras áreas neurales, no necesariamente en las relacionadas con la recompensa sexual. Hasta ahora, los datos disponibles apuntan a que los opioides resultan indispensables para inducir la recompensa sexual que conlleva a la activación de otras áreas neurales.

Dopamina

En ratones monógamos, las infusiones de antagonistas dopaminérgicos inhiben la formación de preferencias de pareja que se establecen por el sexo, mientras que dosis bajas de agonistas facilitan su formación [23,55]. Estímulos naturales como el sexo [56,57] y el estrés [30,31] también inducen la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, por lo que tiene sentido pensar que de ello depende la formación de las preferencias o vínculos de pareja. Sin embargo, en especies polígamas la cópula también induce una liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* [56-58], lo cual indica que la dopamina por sí misma no es suficiente para inducir preferencias selectivas de larga duración. Insel et al [10,59] ya habían planteado que, aunque la dopamina es suficiente para inducir la formación de vínculos de pareja en ratones monógamos, no debe considerarse como el neurotransmisor de la monogamia. Entonces, ¿qué es lo que ocurre en las especies monógamas? ¿Acaso la dopamina puede tener efectos diferentes en especies distintas? Hasta ahora se ha sugerido que los receptores de la dopamina D_1 y D_2 tienen papeles opuestos en la formación de preferencias de pareja en ratones monógamos [60]. Por ejemplo, ratones monógamos tratados con antagonistas de los receptores D_2 aplicados directamente en la parte conocida como ‘concha’ (*shell*) del núcleo *accumbens* no forman preferencias de pareja selectivas o de larga duración después del apareamiento o 24 horas de cohabitación [23], pero sí al ser tratados con agonistas de los receptores D_2 , a pesar de no haber copulado ni cohabitado. Por el contrario, la activación de los receptores D_1 en el núcleo *accumbens* evita la formación de vínculos de pareja. Sin embargo, los receptores D_1 se incrementan en la concha del núcleo *accumbens* durante la formación de nuevas preferencias. Se ha argumentado que los receptores D_1 pueden ayudar a evitar la formación de más vínculos afectivos una vez que ya se ha formado uno [60]. Después de todo, un individuo monógamo no desarrollaría vínculos de pareja con más de un individuo al mismo tiempo.

En conjunto, se ha demostrado que, tanto en especies monógamas como polígamas, la cópula produce liberación de dopamina como consecuencia de la exposición a estímulos novedosos o a la recompensa sexual [56,57,61], para facilitar la atención y modular el valor incentivo de los estímulos a los que un individuo es expuesto y con el fin de facilitar el aprendizaje [62,63]. En especies monógamas, la dopamina liberada durante la cópula pudiera activar receptores dopaminérgicos de alta afinidad, como los de tipo D_2 [64], los cuales facilitan el proceso de formación de vínculos de pareja y necesitan poca dopamina para activarse. Más dopamina pudiera activar receptores de baja

afinidad, como los de tipo D_1 , para bloquear la formación de otros vínculos de pareja, quizá, inhibiendo la atención y disminuyendo el valor incentivo de otros individuos.

En especies polígamas, los receptores D_1 son proporcionalmente más abundantes que en los monógamos [60]. Es probable que, en los animales polígamos, los incrementos de dopamina con el sexo activen los receptores D_1 , lo cual evitaría fácilmente la consolidación de una memoria afectiva. Sin embargo, Pfaus et al [9,15] han demostrado que las cópulas reiteradas inducen preferencias de pareja condicionadas en animales polígamos como las ratas. En algunos casos, estas preferencias pudieran reflejar la suma de la activación intermitente y constante de los receptores D_2 , junto con la exposición a un estímulo condicionado que anuncia la recompensa sexual. Es perfectamente aceptable la hipótesis de que cualquier especie que tenga sistemas neurales de dopamina, opioides, oxitocina y vasopresina, incluidos los humanos, puede desarrollar preferencias (y quizá vínculos afectivos de larga duración) con la repetición y el condicionamiento adecuado.

UN MODELO ANATÓMICO INTEGRADOR

Las preferencias de pareja inducidas por el sexo pueden comenzar al activarse áreas neurales como la amígdala medial, el núcleo base de la estría terminal, el núcleo paraventricular, el septo lateral y el área preóptica media, las cuales, además de tomar parte en el reconocimiento social a través de la oxitocina, pueden mediar la motivación por una pareja al liberar dopamina en el núcleo *accumbens* a través del área preóptica media. Esto puede producirse por las conexiones directas existentes entre estas dos áreas [65], o bien a través de las conexiones del área preóptica media hacia el área ventral tegmental [66]. El área preóptica media, por ejemplo, tiene vínculos importantes con los sistemas dopaminérgicos incertotalámicos y mesolímbicos. Axones del área preóptica media se proyectan hacia el núcleo *accumbens* y el área ventral tegmental, y el área preóptica media recibe a su vez axones dopaminérgicos de la zona incerta. Además, axones del área ventral tegmental se proyectan al núcleo *accumbens* [67]. El área preóptica media también es sensible a la cantidad de opioides liberados y es un centro importante para modular la recompensa sexual y la motivación de pareja [68]. Este circuito pudiera también activarse con la cohabitación y el estrés, facilitando así la atención a estímulos del entorno y su aprendizaje con vistas a predicciones y decisiones futuras.

El valor incentivo del conjunto de señales que tiene una pareja está mediado por la dopamina del núcleo *accumbens* [58] y también puede ser modulado por áreas corticales como el cíngulo anterior, el cual participa en la discriminación entre estímulos semejantes [69,70] y se activa con imágenes de la pareja preferida en humanos [71]. Esto puede ocurrir a través de las conexiones directas del cíngulo con el núcleo *accumbens*. Por lo tanto, el cíngulo anterior u otras áreas corticales, como la corteza piriforme y la ínsula [68,71], pueden registrar el estado fisiológico del individuo y ejercer una función ejecutiva que hace a los animales dirigir su comportamiento selectivo hacia la pareja adecuada. La discriminación puede estar facilitada por los estímulos y su propio valor incentivo al activar neuronas con dopamina, oxitocina y arginina vasopresina (por ejemplo, memorias de recompensa sexual, menos estrés, tranquilidad por la cohabitación, etc.).

CONCLUSIONES

Todos los animales nacemos con sistemas neurales que nos ayudan a preferir estímulos que predicen una ventaja en la supervivencia y la adecuación reproductiva, así como a evitar los estímulos predictores de lo contrario [72]. Una pareja puede ser un conjunto de señales que anuncian la recompensa sexual, la tranquilidad por la cohabitación o la disminución del estrés gracias al contacto social. Sin embargo, como se ha demostrado con la adicción a las drogas, no todas las preferencias condi-

cionadas constituyen una ventaja en la vida de un individuo. De manera anecdótica, podemos constatar que, en algunos casos, aferrarse a un individuo que ya no desea mantener la relación de pareja puede producir más desventajas que ventajas. Al igual que con la adicción a las drogas, el reto de las neurociencias es encontrar los mecanismos que nos ayuden a entender las bases naturales de las preferencias para aprovechar, y no desaprovechar, la ventaja de nuestra capacidad de crear vínculos afectivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 726-35.
- Williams JR, Catania KC, Carter CS. Development of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): the role of social and sexual experience. *Horm Behav* 1992; 26: 339-49.
- Curtis JT, Liu Y, Aragona BJ, Wang Z. Dopamine and monogamy. *Brain Res* 2006; 1126: 76-90.
- Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 779-818.
- Young KA, Liu Y, Wang Z. The neurobiology of social attachment: a comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2008 [in press].
- Volkmar FR. Pharmacological interventions in autism: theoretical and practical issues. *J Clin Child Psychol* 2001; 30: 80-7.
- Coria-Ávila GA, Jones SL, Pfau JG. Conditioned partner preference by strain in female rats. Abstract viewer/Itinerary planner [abstract]. Washington DC: Society for Neurosciences Online; 2003.
- Kendrick KM, Hinton MR, Atkins K, Haupt MA, Skinner JD. Mothers determine sexual preferences. *Nature* 1998; 395: 229-30.
- Kippin TE, Talinakis E, Chattmann L, Bartholomew S, Pfau JG. Olfactory conditioning of sexual behavior in the male rat (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol* 1998; 112: 389-99.
- Young LJ, Wang Z. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1048-54.
- Coria-Ávila GA. Behavioral and neural mechanisms of conditioned partner preference in the female rat [thesis/dissertation]. Montreal: Concordia University; 2007.
- Pizzuto T, Getz LL. Female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) fail to form a new pair after loss of mate. *Behav Processes* 1998; 43: 79-86.
- Kippin TE, Samaha AN, Sotiropoulos V, Pfau JG. The development of olfactory conditioned ejaculatory preferences in the male rat. II. Parametric manipulation of conditioning session number and duration. *Physiol Behav* 2001; 73: 471-85.
- Kippin TE, Pfau JG. The development of olfactory conditioned ejaculatory preferences in the male rat. I. Nature of the unconditioned stimulus. *Physiol Behav* 2001; 73: 457-69.
- Coria-Ávila GA, Ouimet AJ, Pacheco P, Manzo J, Pfau JG. Olfactory conditioned partner preference in the female rat. *Behav Neurosci* 2005; 119: 716-25.
- Coria-Ávila GA, Jones SL, Solomon CE, Gavrilá AM, Jordan GJ, Pfau JG. Conditioned partner preference in female rats for strain of male. *Physiol Behav* 2006; 88: 529-37.
- Money J. Evolutionary sexology: the hypothesis of song and sex. *Med Hypotheses* 1997; 48: 399-402.
- Pfau JG, Kippin TE, Centeno S. Conditioning and sexual behavior: a review. *Horm Behav* 2001; 40: 291-321.
- Carmichael MS, Humbert R, Diken J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27-31.
- Exton MS, Bindert A, Kruger T, Scheller F, Hartmann U, Schedlowski M. Cardiovascular and endocrine alterations after masturbation-induced orgasm in women. *Psychosom Med* 1999; 61: 280-9.
- Kruger T, Exton MS, Pawlak C, Von zur Muhlen A, Hartmann U, Schedlowski M. Neuroendocrine and cardiovascular response to sexual arousal and orgasm in men. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 401-11.
- Carter CS, Williams JR, Witt DM, Insel TR. Oxytocin and social bonding. *Ann NY Acad Sci* 1992; 652: 204-11.
- Gingrich B, Liu Y, Cascio C, Wang Z, Insel TR. Dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens are important for social attachment in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* 2000; 114: 173-83.
- Wang Z, Yu G, Cascio C, Liu Y, Gingrich B, Insel TR. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): a mechanism for pair bonding? *Behav Neurosci* 1999; 113: 602-11.
- Mallick HN, Tandon S, Jagannathan NR, Gulia KK, Kumar VM. Brain areas activated after ejaculation in healthy young human subjects. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51: 81-5.
- Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, Van der Graaf FH, Reinders AA. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003; 23: 9185-93.
- Manzo J, Miquel M, Toledo R, Mayor-Mar JA, García LI, Randa-Abreu GE, et al. Fos expression at the cerebellum following non-contact arousal and mating behavior in male rats. *Physiol Behav* 2008; 93: 357-63.
- DeVries AC, DeVries MB, Taymans SE, Carter CS. The effects of stress on social preferences are sexually dimorphic in prairie voles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 11980-4.
- Der-Avakian A, Bland ST, Schmid MJ, Watkins LR, Spencer RL, Maier SF. The role of glucocorticoids in the uncontrollable stress-induced potentiation of nucleus accumbens shell dopamine and conditioned place preference responses to morphine. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 653-63.
- Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, Aburada M, Tabira T. Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *J Neurosci* 2004; 24: 5492-9.
- Rouge-Pont F, Marinelli M, Le MM, Simon H, Piazza PV. Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1995; 15: 7189-95.
- Coria-Ávila GA, Gavrilá AM, Boulard B, Charron N, Stanley G, Pfau JG. Neurochemical basis of conditioned partner preference in the female rat. II: Disruption by flupenthixol. *Behav Neurosci* 2008; 122: 396-406.
- Hernández G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, Shizgal P. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci* 2006; 120: 888-904.
- Julich S. Stockholm syndrome and child sexual abuse. *J Child Sex Abuse* 2005; 14: 107-29.
- Namnyak M, Tufton N, Szekely R, Toal M, Worboys S, Sampson EL. 'Stockholm syndrome': psychiatric diagnosis or urban myth? *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 4-11.
- Bielsky IF, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides* 2004; 25: 1565-74.
- Insel TR. Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 3-35.
- Young LJ, Winslow JT, Wang Z, Gingrich B, Guo Q, Matzuk MM, et al. Gene targeting approaches to neuroendocrinology: oxytocin, maternal behavior, and affiliation. *Horm Behav* 1997; 31: 221-31.
- Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav* 2001; 40: 133-8.
- Lim MM, Young LJ. Vasopressin-dependent neural circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience* 2004; 125: 35-45.
- Lim MM, Murphy AZ, Young LJ. Ventral striatopallidal oxytocin and vasopressin V1a receptors in the monogamous prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *J Comp Neurol* 2004; 468: 555-70.
- Lim MM, Wang Z, Olazábal DE, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature* 2004; 429: 754-7.
- Landgraf R, Frank E, Aldag JM, Neumann ID, Sharer CA, Ren X, et al. Viral vector-mediated gene transfer of the vole V1a vasopressin re-

- ceptor in the rat septum: improved social discrimination and active social behaviour. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 403-11.
44. Rosenblatt JS. Psychobiology of maternal behavior: contribution to the clinical understanding of maternal behavior among humans. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 397: 3-8.
 45. Liberzon I, Trujillo KA, Akil H, Young EA. Motivational properties of oxytocin in the conditioned place preference paradigm. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 353-9.
 46. Ágmo A, Berenfeld R. Reinforcing properties of ejaculation in the male rat: role of opioids and dopamine. *Behav Neurosci* 1990; 104: 177-82.
 47. Paredes RG, Alonso A. Sexual behavior regulated (paced) by the female induces conditioned place preference. *Behav Neurosci* 1997; 111: 123-8.
 48. Ágmo A, Gómez M. Sexual reinforcement is blocked by infusion of naloxone into the medial preoptic area. *Behav Neurosci* 1993; 107: 812-8.
 49. Coria-Avila GA, Solomon C, Barbosa-Vargas E, Lemme I, Ryan R, Menard S, et al. Neurochemical basis of conditioned partner preference in the female rat. I: disruption by naloxone. *Behav Neurosci* 2008; 122: 385-95.
 50. Paredes RG, Martínez I. Naloxone blocks place preference conditioning after paced mating in female rats. *Behav Neurosci* 2001; 115: 1363-7.
 51. Van Furth WR, Wolterink G, Van Ree JM. Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 21: 162-84.
 52. Balfour ME, Yu L, Coolen LM. Sexual behavior and sex-associated environmental cues activate the mesolimbic system in male rats. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 718-30.
 53. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1458-63.
 54. Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5981-5.
 55. Aragona BJ, Liu Y, Curtis JT, Stephan FK, Wang Z. A critical role for nucleus accumbens dopamine in partner-preference formation in male prairie voles. *J Neurosci* 2003; 23: 3483-90.
 56. Pfau JG, Damsma G, Nomikos GG, Wenkstern DG, Blaha CD, Phillips AG, et al. Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Res* 1990; 530: 345-8.
 57. Pfau JG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats. *Brain Res* 1995; 693: 21-30.
 58. Gelez H, Coria-Avila GA, Woehrling D, Rajabi H, Pfau JG. A neutral odor previously paired with copulation enhances dopamine release in the nucleus accumbens of male rats [abstract]. *Horm Behav* 2005; 48: 102.
 59. Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav* 2003; 79: 351-7.
 60. Aragona BJ, Liu Y, Yu YJ, Curtis JT, Detwiler JM, Insel TR, et al. Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nat Neurosci* 2006; 9: 133-9.
 61. Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 1992; 12: 4595-610.
 62. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 309-69.
 63. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26: 507-13.
 64. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241-63.
 65. Chiba T, Murata Y. Afferent and efferent connections of the medial preoptic area in the rat: a WGA-HRP study. *Brain Res Bull* 1985; 14: 261-72.
 66. Swanson LW. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 1982; 9: 321-53.
 67. Numan M, Numan MJ. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *J Neuroendocrinol* 1997; 9: 369-84.
 68. Coria-Avila GA, Pfau JG. Neuronal activation by stimuli that predict sexual reward in female rats. *Neuroscience* 2007; 148: 623-32.
 69. Bussey TJ, Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. Dissociable effects of anterior and posterior cingulate cortex lesions on the acquisition of a conditional visual discrimination: facilitation of early learning vs. impairment of late learning. *Behav Brain Res* 1996; 82: 45-56.
 70. Bussey TJ, Everitt BJ, Robbins TW. Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex lesions on stimulus-reward learning using a novel Pavlovian autoshaping procedure for the rat: implications for the neurobiology of emotion. *Behav Neurosci* 1997; 111: 908-19.
 71. Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 2000; 11: 3829-34.
 72. Coria-Avila GA, Pfau JG, Miquel M, Pacheco P, Manzo J. Preferencias condicionadas por sexo y drogas: comparación de las bases neurales. *Rev Neurol* 2008; 46: 213-8.
 73. Kippin TE, Pfau JG. The nature of the conditioned response mediating olfactory conditioned ejaculatory preference in the male rat. *Behav Brain Res* 2001; 122: 11-24.

BIOLOGICAL AND NEURAL BASES OF PARTNER PREFERENCES IN RODENTS: MODELS TO UNDERSTAND HUMAN PAIR BONDS

Summary. Aim. To analyse the biological and neural bases of partner preference formation in rodents as models to understand human pair bonding. Development. Rodents are social individuals, capable of forming short- or long-lasting partner preferences that develop slowly by stimuli like cohabitation, or rapidly by stimuli like sex and stress. Dopamine, corticosteroids, oxytocin, vasopressin, and opioids form the neurochemical substrate for pair bonding in areas like the nucleus accumbens, the prefrontal cortex, the piriform cortex, the medial preoptic area, the ventral tegmental area and the medial amygdala, among others. Additional areas may participate depending on the nature of the conditioned stimuli by which and individual recognizes a preferred partner. Conclusions. Animal models help us understand that the capacity of an individual to display long-lasting and selective preferences depends on neural bases, selected throughout evolution. The challenge in neuroscience is to use this knowledge to create new solutions for mental problems associated with the incapacity of an individual to display a social bond, keep one, or cope with the disruption of a consolidated one. [REV NEUROL 2008; 47: 209-14]

Key words. Conditioning. Love. Neurobiology. Pair bond. Reward. Sex. Social attachment.